

氏名	江 口 典 孝
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第3428号
学位授与年月日	平成10年 3 月24日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Metabolites of Arsenic Induced Tetraploids and Mitotic Arrest in Cultured Cells (ヒ素代謝物における培養細胞での 4 倍体形成能および分裂中期捕捉性に関する研究)
論文審査委員	主 査 教 授 圓藤 吟史 副主査 教 授 福島 昭治 副主査 教 授 大谷 周造

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】ヒ素はヒトの皮膚、肺に対して発ガン物質であることが、疫学調査にて確認されている。しかし、究極の発ガン物質は同定されていない。今回、培養細胞に亜ヒ酸 (III価)、ヒ酸 (V価) の 2 種類の無機ヒ素化合物、モノメチルアルソン酸 (MMA)、ジメチルアルシン酸 (DMA)、トリメチルアルシンオキサイド (TMAO) の 3 種類の哺乳類における無機ヒ素化合物代謝物、そして我々が口にする海藻類・魚介類に含まれるアルセノベタイン (AsBe)、アルセノコリン (AsC)、合計 7 種類のヒ素化合物を投与して、染色体の数的異常、細胞増殖の異常に関して調査した。

【方法】細胞は、チャイニーズハムスターの肺由来の V79 細胞株を用いた。7 % のウシ胎児血清を添加したイーグル MEM 培地で維持した。7 種類のヒ素化合物について、0.0001mg/ml~10mg/ml のさまざまな濃度にして投与した。FPG (Fluorescence Plus Giemsa) 法によって姉妹染色分体を分染し、観察した。

【結果】細胞増殖の阻害活性は、亜ヒ酸>ヒ酸>MMA>DMA>TMAO の順で、AsBe、AsC には細胞毒性がなかった。分裂中期捕捉性は MMA、DMA、TMAO の 3 種類のヒ素化合物に、濃度依存的に認められた。4 倍体形成能は DMA、TMAO の 2 種類のヒ素化合物に認められ、これも濃度依存性であった。亜ヒ酸、ヒ酸は分裂中期捕捉性、4 倍体形成能をともに持たなかった。

【考察】分裂中期捕捉性は細胞周期上に何らかの異常があり、これを修正するために分裂中期で細胞周期を止めているものと考えられている。また、この細胞周期停止が完全でない場合、4 倍体が形成されるという報告もある。4 倍体形成は染色体の数的異常である。ヒ素によって引き起こされることのある Bowen 病の組織では、4 倍体の形成が多く見られることが知られている。分裂中期捕捉性と 4 倍体形成能をともに持つ薬剤はいくつかが知られている。コルヒチンやスタウロスポリンなどがそれであるが、これらの薬剤とは共通部分も相違部分もある。分裂中期捕捉性、4 倍体形成能は哺乳類における無機ヒ素化合物の代謝産物に認められ、この性質はヒ素における発ガンの 1 ステップを担っている可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヒ素はヒトに対する発ガン性が認められているが化合物としては特定されていない。ヒトは様々な化学形態のヒ素化合物の曝露があり、また生体内で代謝することから、発ガン性のあるヒ素化合物の化学形態について特定することが求められる。本研究は亜ヒ酸 (III価)、ヒ酸 (V価)、モノメチルアルソン酸

(MMA), ジメチルアルシン酸 (DMA), トリメチルアルシンオキシド (TMAO), アルセノベタイン (AsBe), アルセノコリン (AsC) の7種類のヒ素化合物について, 培養細胞 (チャイニーズハムスター肺由来のV79細胞株) を用いて, 発ガン性と関連の深い遺伝毒性, 特に染色体の数的異常および細胞周期への影響について検討した。

細胞増殖の阻害活性は亜ヒ酸が最も強く, ついでヒ酸>MMA>DMA>TMAOの順で, AsBe, AsCには細胞毒性がなかった。DMA, TMAOの2種類のヒ素化合物は, 濃度依存的にM期細胞の割合が増加した。これらでは細胞周期が遅延しており, M期細胞の増加はDMA, TMAOの分裂中期捕捉性によるものと判断された。4倍体形成能は同じくDMA, TMAOの2種類のヒ素化合物に認められ, 濃度依存性であった。亜ヒ酸, ヒ酸は細胞増殖の阻害が強く認められたが分裂中期捕捉性, 4倍体形成能をともに持たなかった。またAsBe, AsCは細胞増殖は阻害せず, 分裂中期捕捉性, 4倍体形成能も認められなかった。

分裂中期捕捉性, 4倍体形成能をともに持つ薬剤の中には発ガン性を持つものが多く含まれる。哺乳類における無機ヒ素化合物の代謝物であるDMA, TMAOが分裂中期捕捉性や4倍体形成能を持つことから, これらの有機ヒ素化合物が発ガンにおいても重要な役割を行っていることが示唆された。また, 海産物に多く含まれているAsBe, AsCは発ガンに関与しないと推測される。

従来, 無機ヒ素化合物の毒性が注目されていた。本研究において, 無機ヒ素化合物は細胞毒性は強いが, 遺伝毒性という点においては, むしろ生体内で代謝を受けた有機ヒ素化合物の方が強いことが示唆された。

以上の研究成果は, ヒ素における発ガン研究に一定の寄与をなすものであり, 著者は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。